

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

PATENTSCHRIFT

(11) DD 295 360 A5

5(51) C 07 D 209/70  
C 07 D 499:68

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 304 605 5	(22)	03.07.87	(44)	31.10.91
(71)	Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Henklein, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Jährling, Renate, Dipl.-Pharm.; Scharfenberg, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Teubner, Herbert, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Steimecke, Günter, Dr. rer. nat.; Titze, Helmut, Dipl.-Chem., DE				
(73)	Institut für Wirkstoffforschung der Akademie der Wissenschaften, O - 1136 Berlin; Institut für pharmakologische Forschung der pharmazeutischen Industrie, O - 1136 Berlin; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Außenstelle Wernigerode, O - 3700 Wernigerode, DE				
(74)	Institut für Wirkstoffforschung der Akademie der Wissenschaften, AG Patente, Alfred-Kowalke-Straße 4, O - 1136 Berlin, DE				

(54) Verfahren zur Herstellung von aktivierten Carbonsäureestern

(55) Verfahren; Carbonsäureaktivester; Carbonsäuren; N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid;  $\beta$ -Lactamantibiotika; Pharmazie

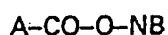
(57) Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Carbonsäureaktivestern, die aus Carbonsäuren und N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid hergestellt werden. Derartige Ester sind wichtige Zwischenprodukte. Sie eignen sich z. B. zur Herstellung von  $\beta$ -Lactamantibiotika. Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

ISSN 0433-6461

23 Seiten

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäureaktivestern der allgemeinen Formel I,



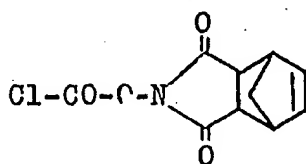
I

in der A-CO die Acylkomponente einer Carbonsäure A-CO-OH bezeichnet, gekennzeichnet dadurch, daß Carbonsäuren der allgemeinen Formel II



II

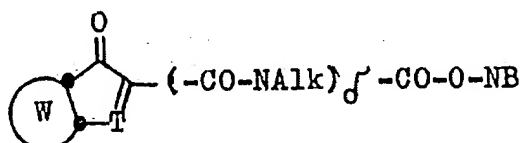
mit N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid der Formel III,



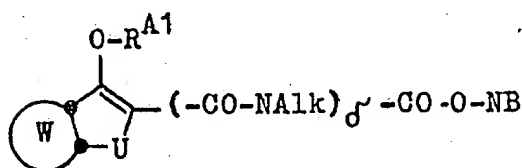
III

abgekürzt Cl-CO-O-NB, umgesetzt werden.

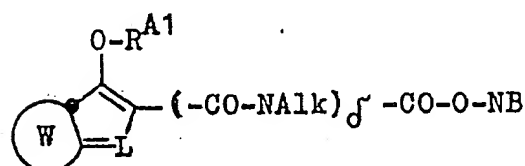
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß Carbonsäuren der allgemeinen Formel II eingesetzt werden, welche an gegebenenfalls vorhandenen reaktiven Gruppen, wie Hydroxyl, Amino, monosubstituiertes Amino oder Carboxyl, erforderlichenfalls, daß heißt, sofern diese Gruppen die Bildung der Verbindungen der Formel I quantitativ stören können, geschützt sind.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel I hergestellt werden, welche, bis auf die erforderlichenfalls gemäß Anspruch 2 anzuzufügenden Schutzgruppen, die in den nachfolgenden Formeln Ia 1 bis Ia 2



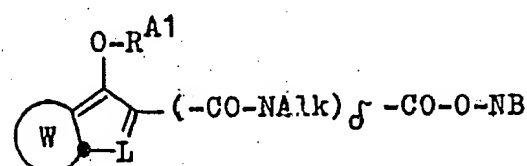
Ia 1



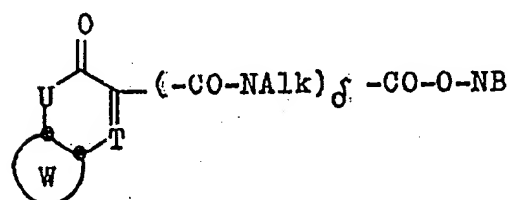
Ia 11



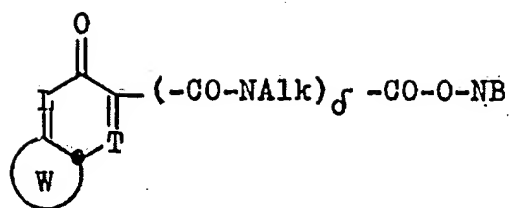
Ia 12



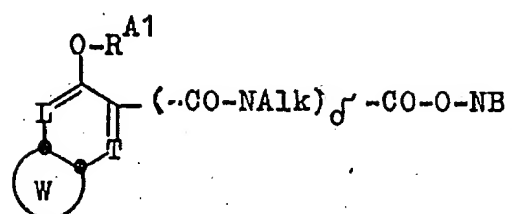
Ia 13



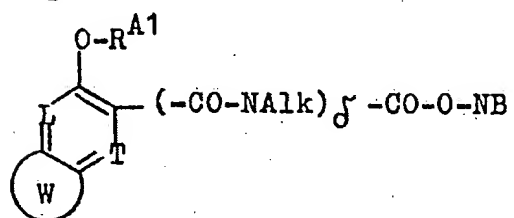
Ib 1



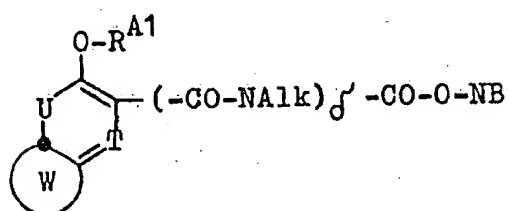
Ib2



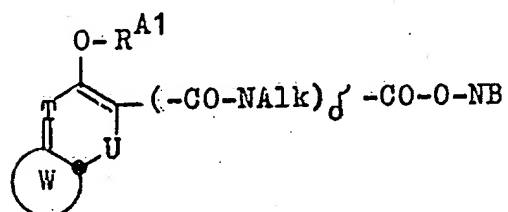
Ib21



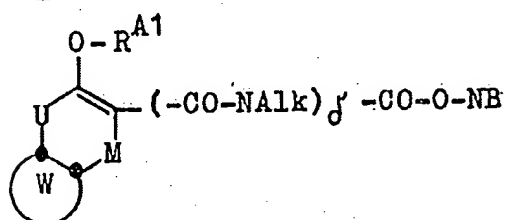
Ib22



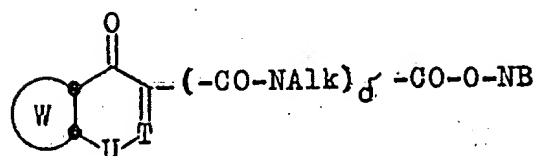
Ib23



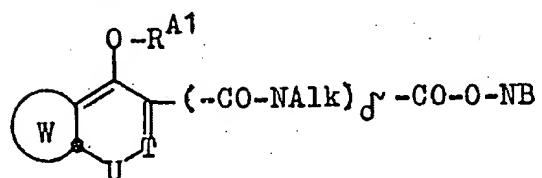
Ib24



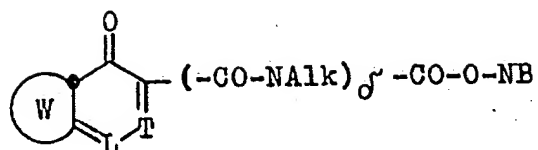
Ib25



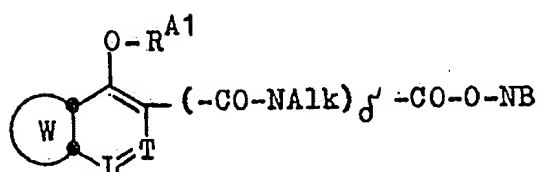
Ic1



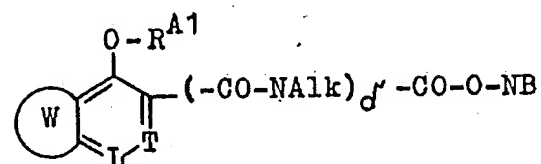
Ic11



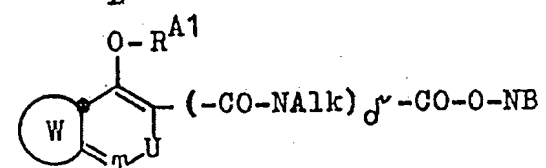
1c2



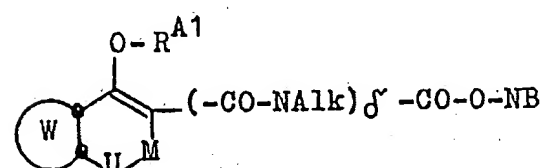
1c21



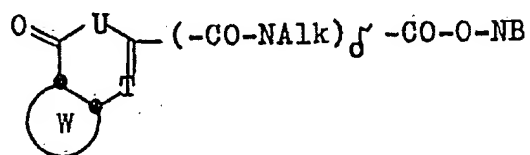
1c22



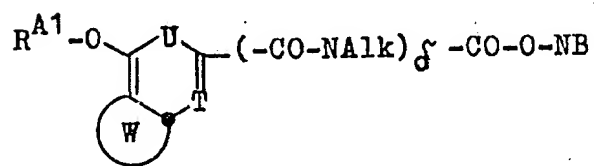
1c23



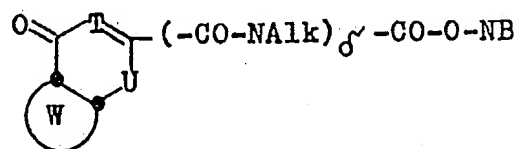
1c24



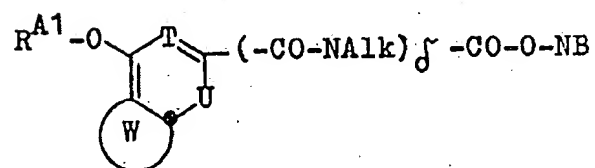
1d1



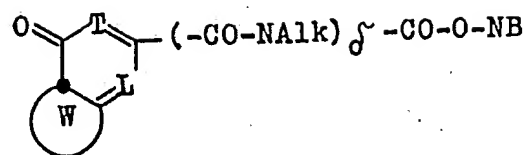
1d11



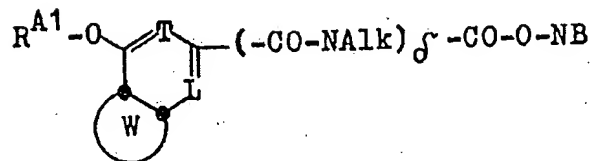
1d2



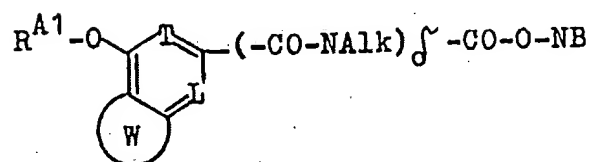
1d21



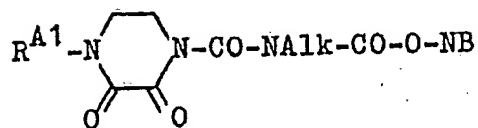
Id3



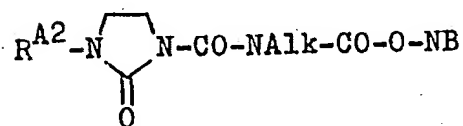
Id31



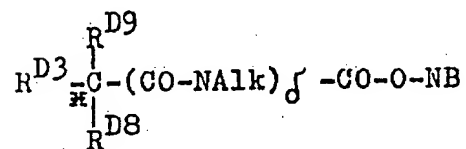
Id32



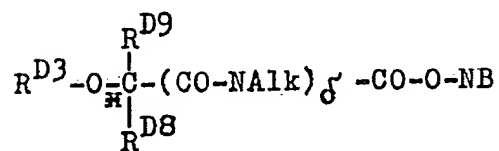
Ie



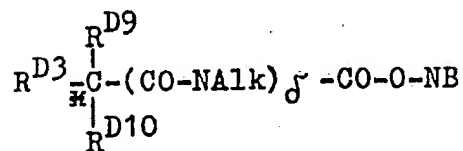
If



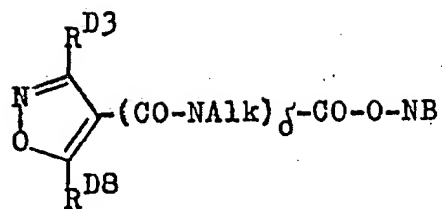
Ig



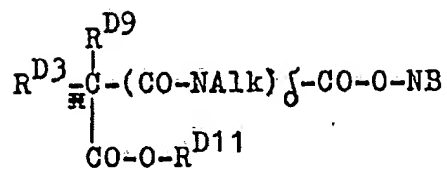
Ih



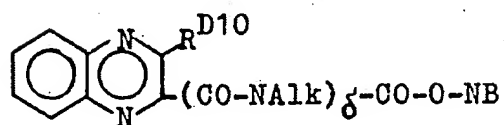
Ii



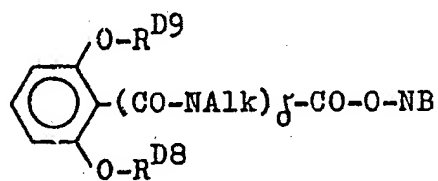
lj



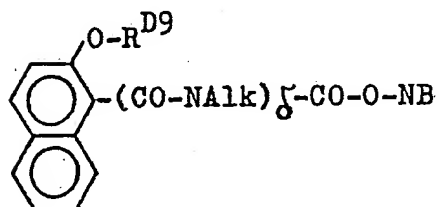
lk



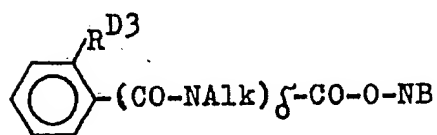
ll



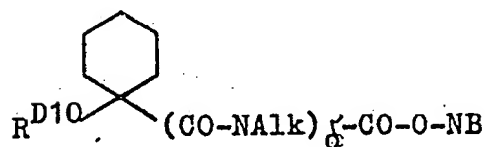
lm



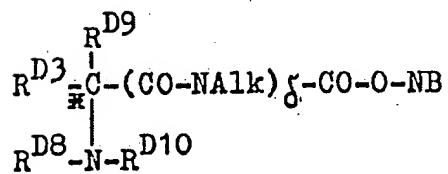
ln



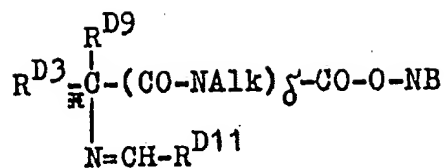
lo



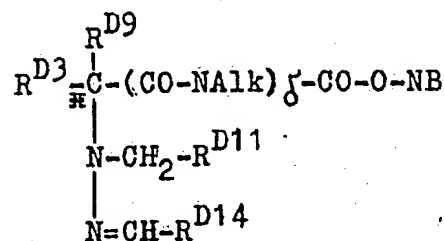
lp



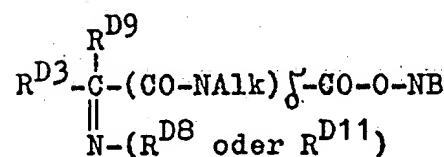
lq



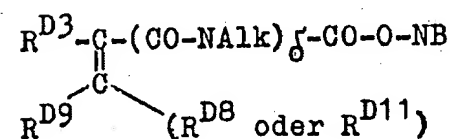
lr



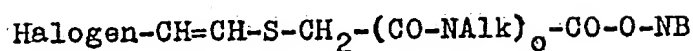
ls



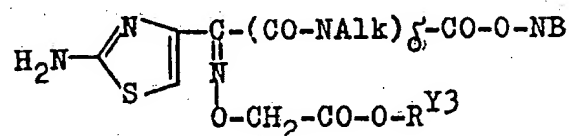
lt



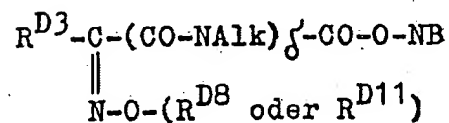
lu



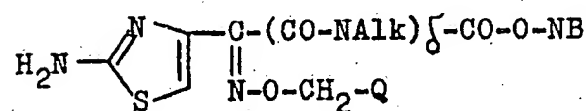
lv



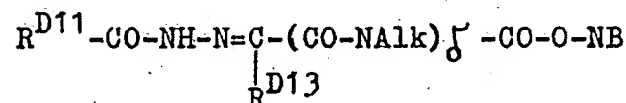
lw



lx

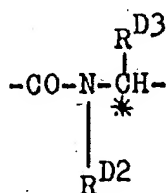


ly



lz

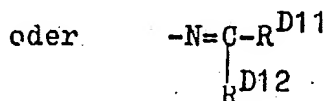
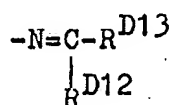
angegebene spezielle Struktur haben und worin NB die in Anspruch 1 beschriebene Bedeutung hat, worin des weiteren -CO-NAik für



steht, der Substituent  $\text{R}^{\text{D2}}$  für Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe,  $\text{R}^{\text{D3}}$  für Wasserstoff, Phenyl, erforderlichenfalls geschütztes Hydroxy- oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl, S-Hetaryl, welche alle Substituenten tragen können, Cyano oder gewünschtenfalls geschütztes

$\text{H}_2\text{N}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{S} \end{array}$  steht, worin der Stern \* Chiralitätszentren kennzeichnet und die Verbindungen in den jeweils möglichen Konfigurationen R und S oder in beliebigen Gemischen daraus vorliegen können, worin das Symbol  $\delta$  (Kronecker-Delta) den Wert Null oder Eins annehmen kann, so daß demgemäß die Gruppe -CO-NAik abwesend ( $\delta = 0$ ) oder anwesend ( $\delta = 1$ ) ist, es sich in letzterem Fall also um Aktivester von Amido-Carbonsäuren handelt, wobei jedes der in den Formeln Ia 1 bis Iz verwendeten Symbole T und L für die Atome N und C steht, wobei letzteres auch Substituenten tragen kann, wobei jedes der Symbole M und U das Atom O oder die Atomgruppe

$\text{N}-\text{R}^{\text{A1}}$  repräsentiert, wobei  $\text{R}^{\text{A1}}$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder anderes Alkyl, welche alle Substituenten tragen können, oder eine Schutzgruppe bedeutet, wobei das Symbol • ein N- oder C-Brückenatom oder, falls der mit W bezeichnete Cyclus abwesend ist, ein N- oder C-Atom bezeichnet, welches auch Substituenten tragen kann, wobei der Substituent  $\text{R}^{\text{A2}}$  für Wasserstoff, eine Schutzgruppe oder für  $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{A1}}$  mit der zuvor erläuterten Bedeutung von  $\text{R}^{\text{A1}}$  steht, wobei  $\text{R}^{\text{D8}}$  und  $\text{R}^{\text{D9}}$  für die Gruppen



steht, außerdem jedoch  $\text{R}^{\text{D8}}$  und  $\text{R}^{\text{D9}}$  genau wie  $\text{R}^{\text{D12}}$  und  $\text{R}^{\text{D13}}$  sowohl Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Hetaryl, die alle Substituenten tragen können, als auch Azido, erforderlichenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Carbonyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkylaminoalkyl, Alkoxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl bedeuten, wobei des weiteren  $\text{R}^{\text{D10}}$  für Hydroxy,  $-\text{O}-\text{R}^{\text{D8}}$ , Amino,  $\text{NHR}^{\text{D8}}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{\text{D8}}$ ,  $\text{CO}-\text{OH}$  oder  $\text{SO}_2-\text{OH}$ , alle gewünschtenfalls geschützt, oder  $-\text{NR}^{\text{D8}}\text{R}^{\text{D9}}$ ,  $-\text{N}-\text{CO}-\text{R}^{\text{D8}}$  steht, wobei  $\text{R}^{\text{D11}}$  und  $\text{R}^{\text{D14}}$  für Wasserstoff, Phenyl, geschütztes Hydroxy-

oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl,  $-\text{O}-\text{Aryl}$ ,  $-\text{O}-\text{Hetaryl}$ ,  $-\text{S}-\text{Aryl}$ ,  $-\text{S}-\text{Hetaryl}$ , welche alle

Substituenten tragen können, Cyano oder gewünschtenfalls geschütztes  $\text{H}_2\text{N}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{S} \end{array}$

steht, wobei das Symbol Q einen der in den Formeln Ia 1 bis Iz angegebenen, an der Gruppe -O-NB befindlichen Reste bedeutet,

wobei  $\text{R}^{\text{Y1}}$  für  $\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{\text{Y3}}$ ,  $\text{CO}-\text{R}^{\text{Y4}}$  oder  $\begin{array}{c} \text{C} - \text{N}-\text{R}^{\text{Y3}} \\ // \quad | \\ \text{N} - \text{N} = \text{N} \end{array}$  steht,

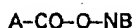
wobei  $\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{\text{Y3}}$  eine beliebige Estergruppe darstellt oder aber  $\text{R}^{\text{Y3}}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bezeichnet, wobei  $\text{R}^{\text{Y4}}$  eine erforderlichenfalls geschützte Hydroxylgruppe bezeichnet und wobei schließlich der in den Formeln Ia 1 bis Id 32 mit W bezeichnete Ring anwesend sein kann, aber nicht sein muß und, wenn er anwesend ist, für ein mono- oder mehrcyclisches Aryl oder Hetaryl, welches ganz oder partiell hydriert sein kann und/oder auch Substituenten trägt, steht.



4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen der Formeln I, Ia 1 bis Ia 2 und II Verwendung finden, in denen Schutzgruppen Reste, wie Trimethylsilyl oder allgemein Trialkylsilyl, bedeuten.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung der Carbonsäuren  $A-CO-OH$  mit  $Cl-CO-O-NB$  zu Carbonsäureaktivestern  $A-CO-O-NB$  in inerten Lösungsmitteln, wie  $CH_2Cl_2$  oder  $CHCl_3$ , in Gegenwart eines tertiären Amins und/oder geeigneter quartärer Ammoniumhydroxide, wie Trimethylbenzylammoniumhydroxid, im Temperaturbereich  $-20^\circ C$  bis  $100^\circ C$  durchgeführt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine beschleunigte Umsetzung der Carbonsäure mit  $Cl-CO-O-NB$  durch Zugabe katalytischer Mengen eines supernucleophilen Amins erreicht wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß als supernucleophile Amino 4-N,N-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, N-Methylimidazol oder Diazobicyclo-[5,4,0]-undecen Verwendung finden.

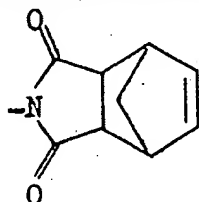
#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Herstellungsverfahren für aktivierte Carbonsäureester der allgemeinen Formel I,



I

worin A-CO die Acylkomponente einer Carbonsäure  $A-CO-OH$  und NB den 5-Norbornen-2,3-dicarboximid-Rest der Formel IIIa



IIIa

bezeichnet. Das Verfahren kann unter thermisch und chemisch sehr schonenden Bedingungen eingesetzt werden. Anwendungsgebiet der Erfindung ist damit, neben der chemischen und pharmazeutischen Industrie im allgemeinen und der Pflanzenschutzmittelherstellung im speziellen, insbesondere die  $\beta$ -Lactamantibiotika-Herstellung.

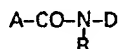
#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Carbonsäureaktivester sind als reaktive Zwischenprodukte der organischen Synthese von allgemeiner Bedeutung. Beispielsweise besteht in der  $\beta$ -Lactamantibiotika-Herstellung ein entscheidender Syntheseschritt in der Verknüpfung der Acylkomponente A-CO spezieller Carbonsäuren



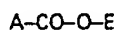
II

mit solchen primären oder sekundären Aminen, die direkt oder indirekt mit einem  $\beta$ -Lactamkörper D verbunden sind. Diese Bildung von Amiden der allgemeinen Formel IV,



IV

worin R Wasserstoff oder ein Rest wie Alkyl oder eine Schutzgruppe bezeichnet, wird in vielen Fällen über die Reaktion von Carbonsäureaktivestern der allgemeinen Formel Ia,



Ia

worin E eine geeignete Abgangsgruppe bezeichnet, mit Aminen der allgemeinen Formel V



V

vollzogen. Aufgrund der thermischen und chemischen Empfindlichkeit der üblicherweise eingesetzten  $\beta$ -Lactame ist die Aufarbeitung der Produkte oft problematisch. Biologisch besonders aktive Antibiotika erfordern darüber hinaus meist Carbonsäuren, die ebenfalls sehr empfindlich sind. Somit besteht ein Bedarf an neuen Carbonsäureaktivestern, deren Herstellung unter besonders schonenden Bedingungen möglich ist und die sich durch gute Lagerfähigkeit und hohe Reaktivität, sowie durch leichte Handhabbarkeit sowohl bei der Umsetzung selbst als auch durch leichte Handhabbarkeit der bei dieser Umsetzung frei werdenden Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel VI



VI

auszeichnen. Bekannte Carbonsäureaktivester, wie sie durch Umsetzung von Phenolen (Bodanszky, M.: Nature 175 [1955] 685), N-Hydroxyphthalimid (Nefkens et al.: Rec. Trav. Chim. 81 [1962] 683) oder anderen N-Hydroxyverbindungen der allgemeinen Formel VI mit Carbonsäure der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Carbodilimiden zu erhalten sind, weisen oft eine Reihe von Nachteilen auf. Zu diesen gehören das Auftreten schwer abtrennbarer Nebenprodukte, die Notwendigkeit des Einsatzes gesundheitsschädigender Reagentien (Carbodilimide), eine geringe Beständigkeit der Aktivester, und schließlich Erschwernisse bei der Aufarbeitung der Produkte nach erfolgtem Einsatz der Carbonsäureaktivester, also nach Übertragung von deren Acylkomponente, insbesondere durch die dabei frei werdenden Verbindungen der allgemeinen Formel VI.

Vom N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid (Formel VIa mit NB gemäß Formel IIIa)

HO-NB

VIa

als Aktivierungskomponente sich ableitende Carbonsäureaktivester sind, von wenigen Ausnahmen abgesehen, unbekannt. Die literaturbekannten Aktivester der allgemeinen Formel I wurden mittels N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), also auf einem der üblichen Wege, hergestellt (Fujino et al.: Chem. Pharm. Bull. 22 [1974] 1857). Unbekannt sind jedoch Aktivester der allgemeinen Formel I, die mit solchen Carbonsäuren gebildet werden, die insbesondere für die  $\beta$ -Lactamantibiotika-Herstellung Bedeutung haben. Darüber hinaus ist auch die Herstellung derartiger Aktivester durch Umsetzung der Chlorcarbonylverbindung

Cl-CO-O-NB

IIIb

mit Carbonsäuren der Formel II unbekannt.

#### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Synthese neuartiger Carbonsäureaktivester der allgemeinen Formel Ia unter chemisch und thermisch milden Bedingungen in einem milden Milieu, ohne daß Racemisierung auftritt, wo dies im Prinzip möglich wäre. Dazu soll ein neues Verfahren gefunden werden, das sich durch hohe Ausbeuten an Zielprodukt in hoher Reinheit (frei von störenden Nebenprodukten) auszeichnet.

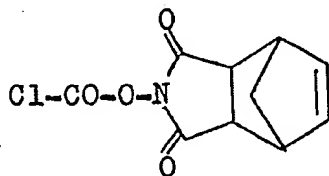
Das Verfahren soll chemisch einfach und effektiv sein, und die neuen Carbonsäureaktivester sollen sich einerseits durch gute Lagerfähigkeit und andererseits dennoch durch hohe Reaktivität auszeichnen. Außerdem soll die bei der weiteren Umsetzung der Carbonsäureaktivester frei werdende Komponente HO-E sich leicht aus dem jeweiligen Reaktionsmedium entfernen lassen.

Ein spezielles Ziel der Erfindung besteht in der Synthese geeigneter Bausteine für die  $\beta$ -Lactamantibiotika-Herstellung.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein unter milden Bedingungen arbeitendes neues Verfahren zur Synthese von Carbonsäureaktivestern zu entwickeln.

Die erfindungsgemäße Lösung dieser Aufgabe besteht in der Umsetzung von Carbonsäuren A-CO-OH der allgemeinen Formel II mit N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid der Formel III,



III

abgekürzt

Cl-CO-O-NB

IIIb

worin NB den 5-Norbornen-2,3-dicarboximid-Rest der Formel IIIa bezeichnet. Unter Abspaltung von CO<sub>2</sub> entstehen dabei die gewünschten Carbonsäureaktivester A-CO-O-NB der allgemeinen Formel I.

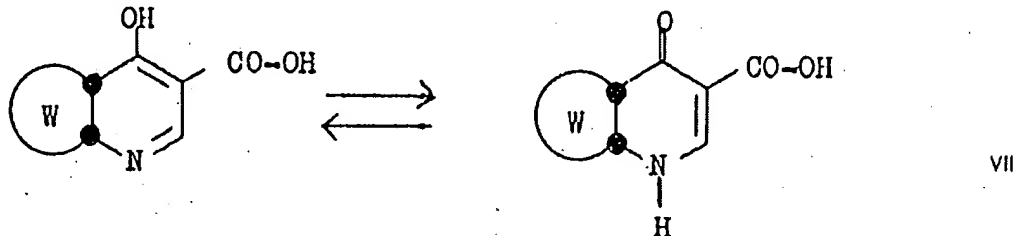
Die Reaktion verläuft in Gegenwart tertiärer Amine, wie Triethylamin oder Pyridin, bereits bei niedrigen Temperaturen, das heißt im Bereich von -20°C bis 100°C, meistens sogar im Bereich von -5°C bis 5°C. Sie läßt sich durch Zusatz katalytisch wirkender Mengen N,N'-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder anderer sogenannter „supernucleophiler“ Amine, wie 4-Pyrrolidino-pyridin (PPY), N-Methylimidazol oder Diazobicyclo-[5,4,0]-undecen (DBU), beschleunigen. Alle Produkte konnten, soweit chirale Verbindungen zum Einsatz kamen, unter Erhaltung der gegebenen Chiralität der Carbonsäuren synthetisiert werden.

Nebenprodukte wurden bisher nicht beobachtet, und die Ausbeuten an Aktivester sind hoch. Als Reaktionsmilieu können inerte Lösungsmittel, wie Methylenchlorid CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Chloroform CHCl<sub>3</sub>, zum Einsatz kommen. Darin zu Reaktionsbeginn nicht oder schlecht lösliche Carbonsäuren lassen sich durch geeignete Zusätze, wie quartäre Ammoniumhydroxide (beispielsweise Trimethylbenzylammoniumhydroxid), in Lösung bringen. Störungen der weiteren Reaktionen wurden dabei nicht beobachtet.

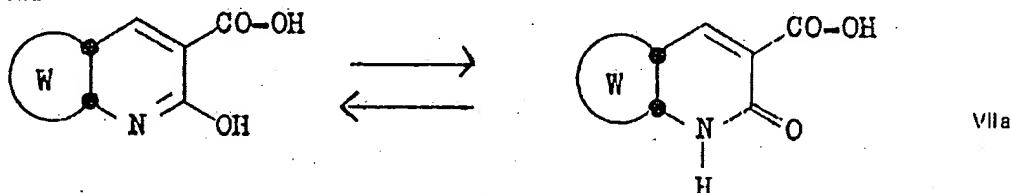
Carbonsäuren der allgemeinen Formel II, die neben der in dieser Formel angegebenen und zur Reaktion zu bringenden Carboxylgruppe weitere Carboxylgruppen oder andere reaktive Gruppen, wie Hydroxyl- oder primäre oder sekundäre Aminogruppen, aufweisen, können oder sollen an diesen geschützt sein. Störungen der Umsetzung der solche Schutzgruppen, wie Trialkylsilyl (beispielsweise Trimethylsilyl), enthaltenden Carbonsäuren der Formel II mit der Chlorcarbonylverbindung der Formel III zu Carbonsäureaktivestern der Formel I wurden nicht beobachtet.

Wie in den Beispielen näher ausgeführt sein wird, ist insbesondere in den Fällen, wo es sich bei dem mit A bezeichneten Rest um einen Heterocyclus handelt, der in ortho-Stellung zur Carboxylgruppe eine Hydroxylgruppe trägt, die Einführung einer Schutzgruppe meist nicht erforderlich. Das gilt auch, wenn ein N-Heterocyclus vorliegt und dieser zur Tautomerie befähigt ist, die Chlorcarbonylverbindung der Formel IIIb also auch die sekundäre Aminogruppe der Oxo-Form des Heterocyclus ang. sein kann.

Die folgende Gleichung VII

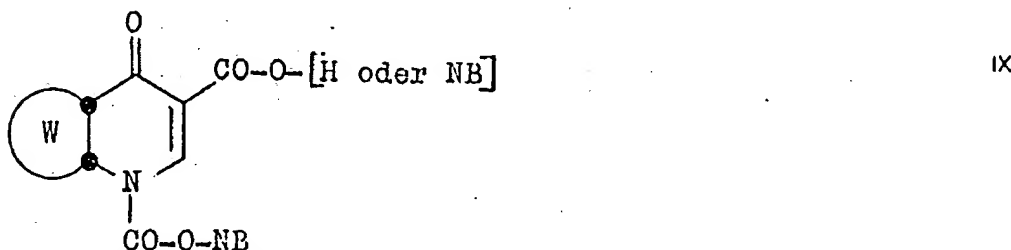
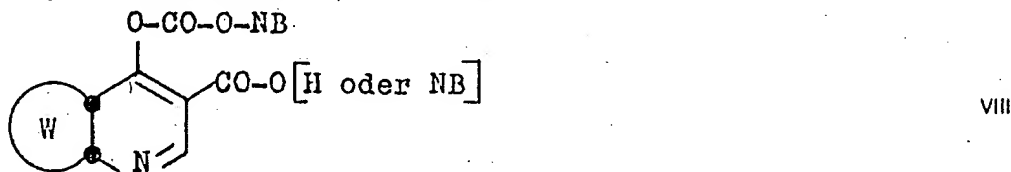


erläutert die Tautomeriemöglichkeiten. Ähnliches gilt für die Tautomerie eines Heterocyclus, der in 2- oder allgemein in 2n-Stellung ( $n = 1, 3, 4, 5 \dots$  usw.) relativ zum Stickstoff eine Hydroxygruppe trägt. Der zu Gleichung VII analoge Fall ist für  $n = 1$  in Gleichung VIIa



angegeben. In den Formeln VII und VIIa bezeichnet W ein zusätzlich mögliches heterocyclisches System und die Punkte • kennzeichnen Brückenatome, für die sowohl Kohlenstoff als auch Stickstoff in Betracht kommt.

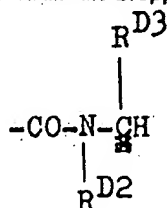
Die möglichen, jedoch unerwünschten Nebenprodukte VIII und IX



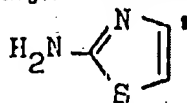
wurden bisher nicht beobachtet. Das gilt auch für die an N- und/oder O-Position durch CO-O-NB substituierten Tautomeren der Gleichung VIIa.

Die zuvor genannten allgemeinen Reaktionsbedingungen bestimmen sich im konkreten Fall in Abhängigkeit von der thermischen Empfindlichkeit der zur Reaktion gebrachten Komponenten und den möglichen Druckverhältnissen genauer. Die so hergestellten Carbonsäureaktivester können isoliert und gereinigt werden, letzteres beispielsweise durch Umkristallisation in einem inerten Lösungsmittel. Unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen fallen sie aber meist so an, daß sie auch ohne vorherige Reinigung und insbesondere ohne Isolierung, also in situ, weiter umgesetzt werden können. Diese Variante der Reaktionsführung kann insbesondere unter verfahrenstechnischen Gesichtspunkten (Ein-Topf-Verfahren) vorteilhaft sein. Es wurde festgestellt, daß die labormäßige weitere Umsetzung der Carbonsäureaktivester in situ mit Aminen, die  $\beta$ -Lactamkörper als Substituenten tragen, möglich ist. Beispiele für derartige Amine sind die 6-Amino-penicillansäure (6-Aps), die 7-Aminocephalo-sporansäure (7-ACS) oder Ampicillin. Das hier beschriebene Verfahren ist ganz allgemein und ohne weitere Einschränkungen auf beliebige Carbonsäuren anwendbar, insbesondere auf solche, die für die Herstellung wirksamer  $\beta$ -Lactamantibiotika Bedeutung haben.

Ganz besonders kommen für den in den Formeln I und II mit A bezeichneten Rest Heterocyclen in Frage, die Hydroxy-, Amino- und/oder Ketogruppen tragen. Daneben sind Amido-Carbonsäurereste des Typs A-(CO-NAlk) von großer Bedeutung, wobei unter -CO-NAlk- die Gruppe



zu verstehen ist. Hier steht  $R^{D2}$  für Wasserstoff, Alkyl oder eine Schutzgruppe und  $R^{D3}$  für Wasserstoff, Phenyl, p-Hydroxyphenyl, falls erforderlich, O- bzw. N-geschütztes Hydroxyphenyl bzw. Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-chlorphenyl, anderes Aryl oder Hetaryl, Cyclohexenyl oder Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl oder S-Hetaryl oder Thiazolyl. Alle zuvor genannten Gruppen können Substituenten, insbesondere Amino- und/oder Hydroxygruppen tragen, welche auch geschützt sein können. Ganz besonders kommt die Gruppe

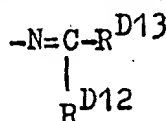


gegebenenfalls in geschützter Form, als Substituent  $R^{D3}$  in Frage, und auch Cyano ist möglich. Der Stern \* kennzeichnet ein Chiralitätszentrum, und die Verbindungen können in den jeweils möglichen Konfigurationen R und S oder in beliebigen Gemischen daraus vorliegen.

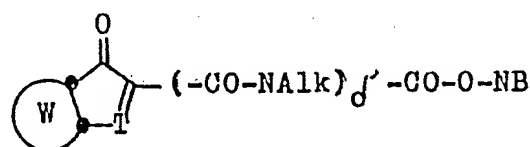
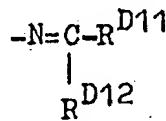
Erfindungsgemäß lassen sich aus den entsprechenden Carbonsäuren insbesondere die in den Formeln Ia 1 bis 1z zusammengestellten Carbonsäureaktivester synthetisieren.

Der Einfachheit halber sind in diesen Formeln die Schutzgruppen weggelassen. Um diese sind die Formeln also, falls erforderlich, zu ergänzen. Die Gruppe CO-NAIk hat in den Formeln Ia 1 bis 1z die zuvor erklärte Bedeutung. Das Symbol  $\delta$  (Kronecker-Delta), welches als unterer Index dieser Gruppe beigefügt ist, hat dabei die Bedeutung, daß es den Wert Null oder Eins annehmen kann, so daß demgemäß die Gruppe abwesend ( $\delta = 0$ ) oder anwesend ( $\delta = 1$ ) ist. Im Fall  $\delta = 1$  liegen Amido-Carbonsäureaktivester vor. Speziell bei den Formeln 1e und 1f handelt es sich darüber hinaus um Ureido-Carbonsäureaktivester.

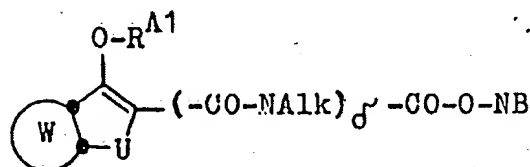
Die in den Formeln Ia 1 bis 1z verwendeten Symbole T und L stehen für die Atome N oder C, wobei das C-Atom auch Substituenten tragen kann. Die Symbole M und U stehen für das O-Atom oder die Atomgruppe  $>N-R^{A1}$ , wobei  $R^{A1}$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder einen anderen Alkylrest oder eine Schutzgruppe bedeutet. Die Alkylreste können auch Substituenten tragen. Wie in den Formeln VII und VIIa, so bezeichnet auch in den Formeln Ia 1 bis 1z das Symbol \* ein N- oder C-Brückenatom. Falls der mit W bezeichnete Cyclus abwesend ist, können diese „vormaligen“ Brückenatome auch Substituenten tragen. In den Formeln Ia 1 bis 1z steht der Substituent  $R^{A2}$  für Wasserstoff, eine Schutzgruppe oder für  $SO_2-R^{A1}$ , wobei  $R^{A1}$  die zuvor erläuterte Bedeutung hat. Die Symbole  $R^{D8}$  und  $R^{D9}$  stehen für die Gruppen



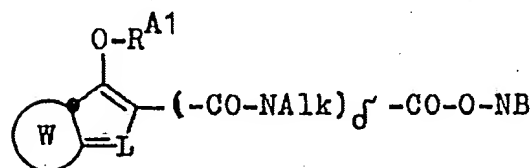
oder



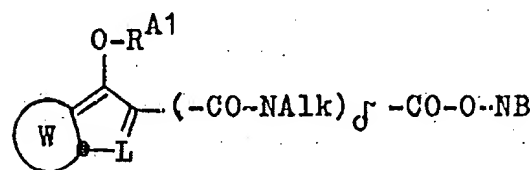
Ia 1



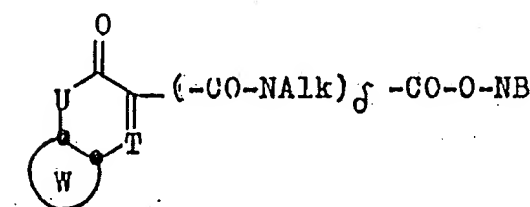
Ia 11



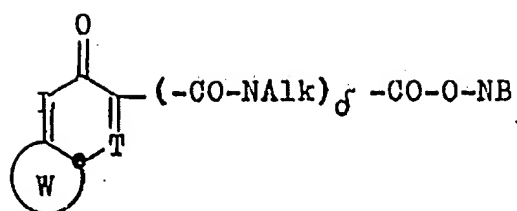
Ia 12



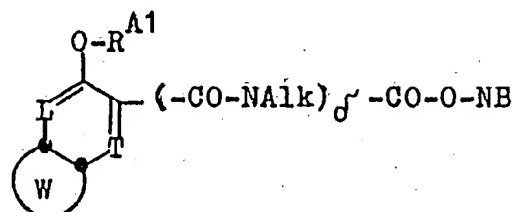
Ia 13



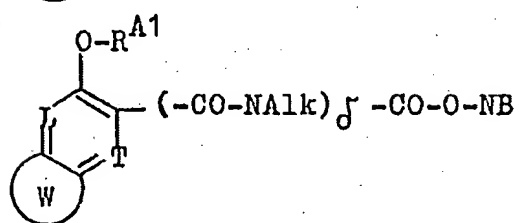
Ib 1



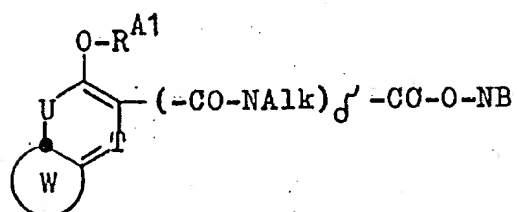
1b2



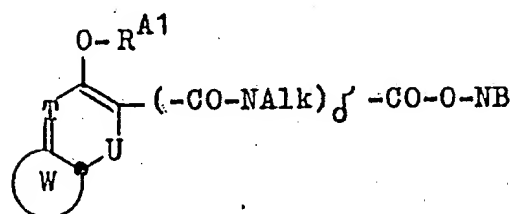
1b21



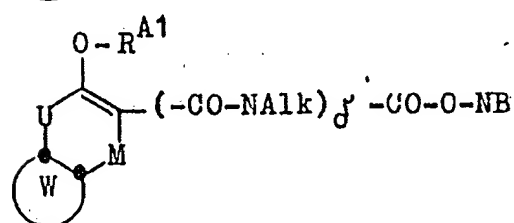
1b22



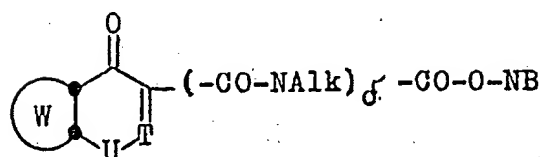
1b23



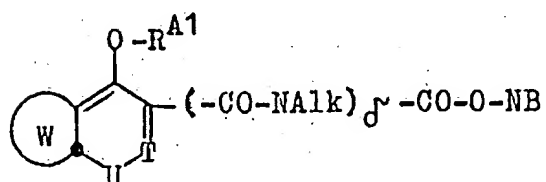
1b24



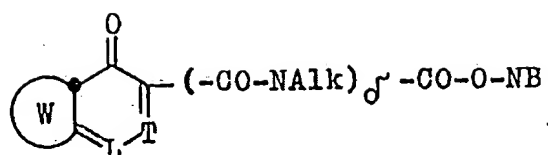
1b25



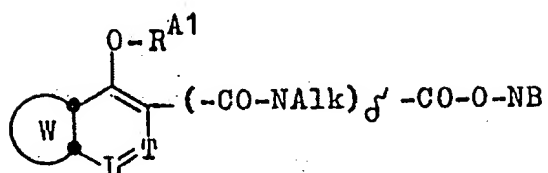
1c1



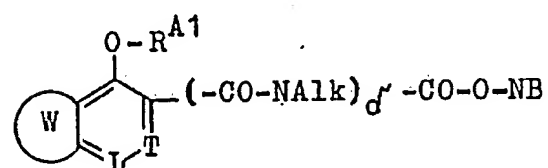
1c11



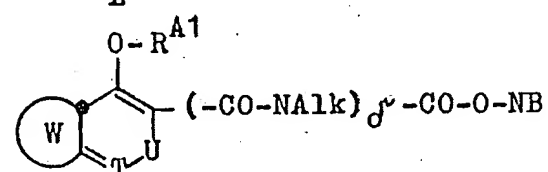
1c2



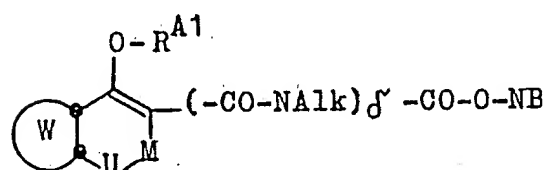
1c21



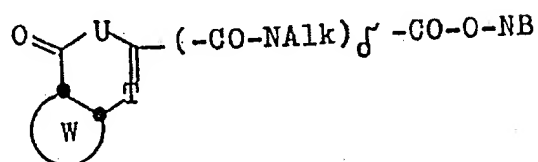
1c22



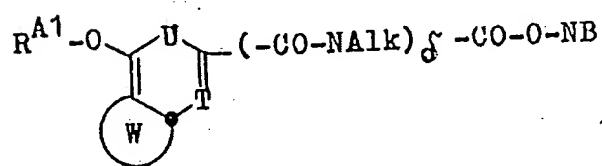
1c23



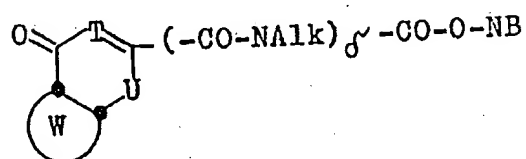
1c24



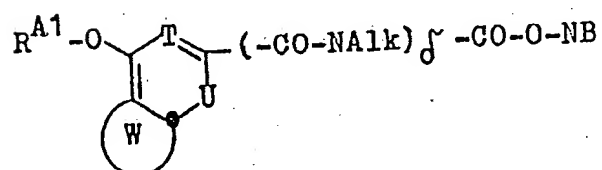
1d1



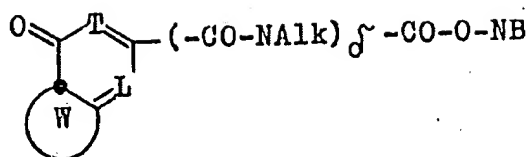
1d11



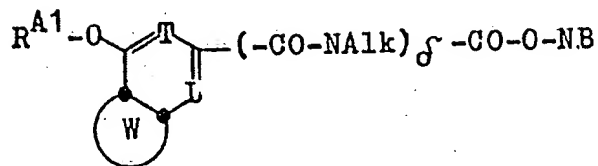
1d2



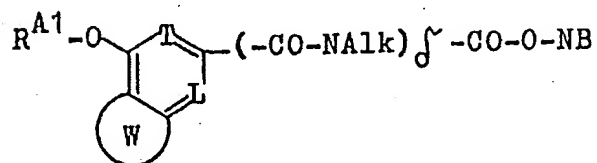
1d21



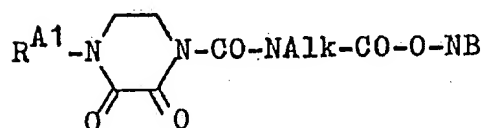
Id3



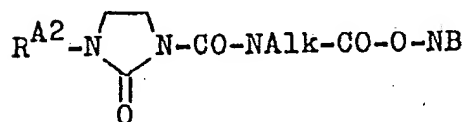
Id31



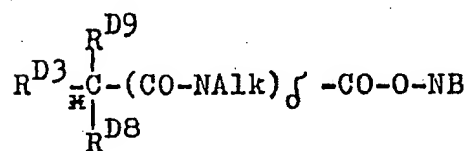
Id32



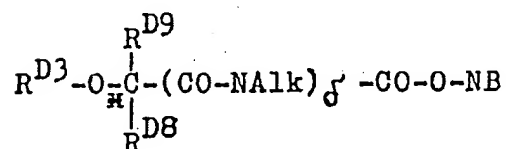
Ia



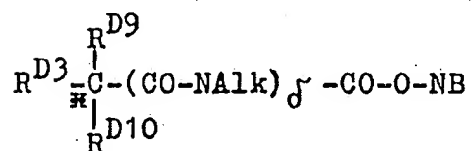
If



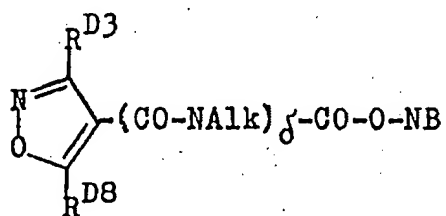
Ig



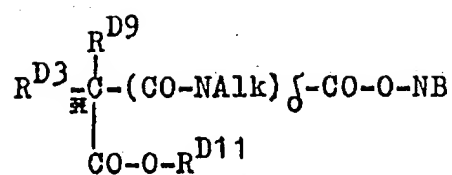
Ih



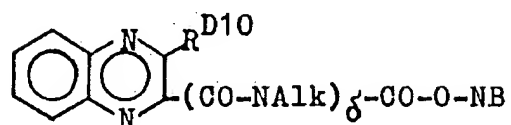
Ii



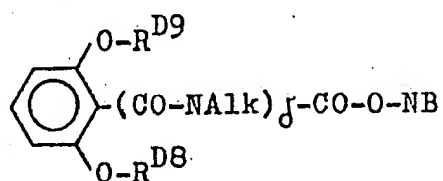
Ij



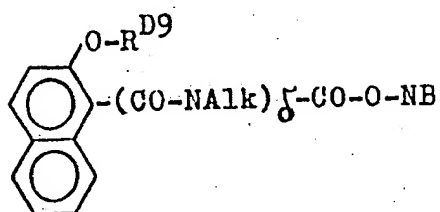
Ik



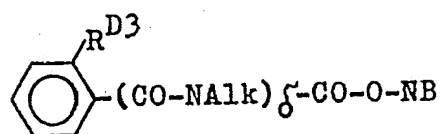
Il



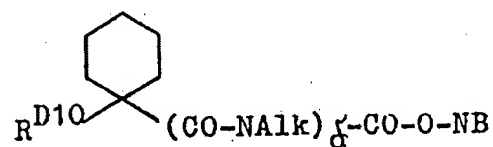
Im



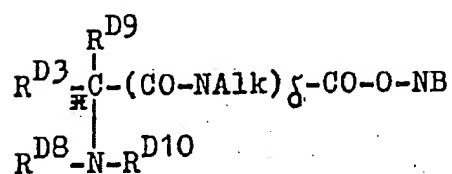
In



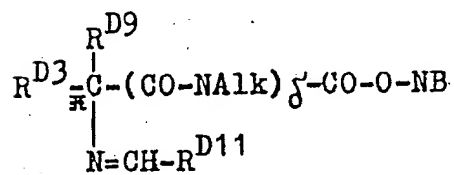
Io



Ip

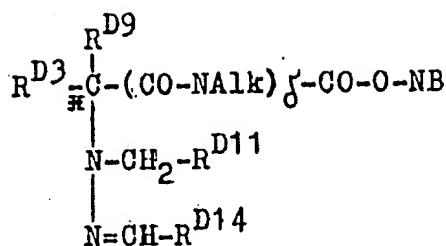


Iq

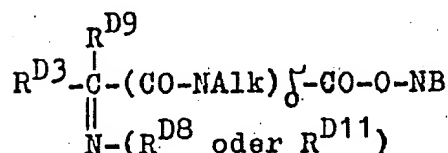


Ir

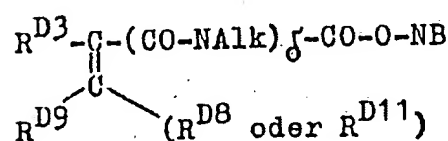




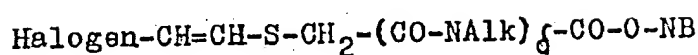
Is



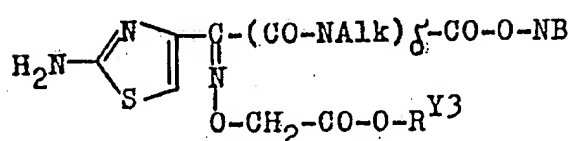
It



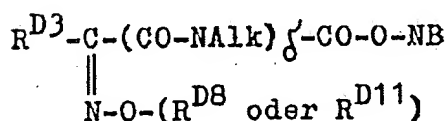
Iu



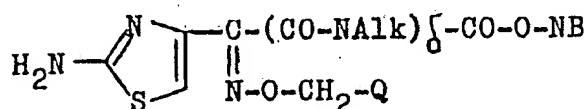
Iv



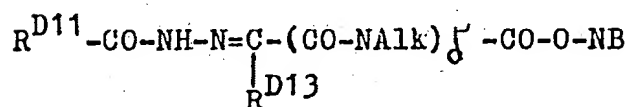
Iw



Ix



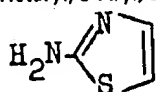
Iy



Iz

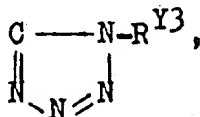
Außerdem bedeuten  $R^{D8}$  und  $R^{D9}$  genau wie  $R^{D12}$  und  $R^{D13}$  sowohl Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Hetaryl, die alle Substituenten tragen können, als auch Azido, erforderlichenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Carbonyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Alkylaminoalkyl, Alkoxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl. Dabei steht  $R^{D10}$  für Hydroxy, für die Gruppe  $-O-R^{D8}$ , für Amino,  $NHR^{D8}$ ,  $NH-CO-R^{D8}$ ,  $CO-OH$  oder  $SO_2-OH$ , alle gewünschtenfalls geschützt, oder für  $NR^{D8}R^{D9}$  oder  $N-CO-R^{D8}$ .

Des weiteren bezeichnen die Symbole  $R^{D11}$  und  $R^{D14}$  Wasserstoff, Phenyl, geschütztes oder ungeschütztes Hydroxy- oder Aminophenyl, o-Chlorphenyl, o-Dichlorphenyl, o-Fluor-Chlorphenyl, anderes Aryl, Hetaryl, Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl, O-Aryl, O-Hetaryl, S-Aryl, S-Hetaryl, geschütztes oder ungeschütztes



oder Cyano. Abgesehen vom letzten Beispiel, können alle diese Reste  $R^{11}$  und  $R^{14}$  Substituenten, insbesondere Hydroxy- und/oder Aminogruppen, tragen. Schließlich steht das Symbol Q für jeden der in den Formeln Ia 1 bis Iz angegebenen, an der Gruppe O-NB befindlichen Reste.

$R^{Y1}$  steht für eine der Gruppen CO-O- $R^{Y2}$ , CO- $R^{Y4}$  oder



wobei CO-O- $R^{Y2}$  eine beliebige Estergruppe darstellt, oder aber  $R^{Y2}$  bezeichnet ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe. Dabei ist  $R^{Y4}$  eine erforderlichenfalls geschützte Hydroxylgruppe. Der mit W bezeichnete Ring kann, muß aber nicht anwesend sein. Wenn er anwesend ist, steht W für ein mono- oder mehrcyclisches Aryl oder Hetaryl, welches ganz oder partiell hydriert sein kann und gewünschtenfalls Substituenten trägt. Sofern ein C-Atom in den Formeln Ia 1 bis Iz mit einem Stern \* gekennzeichnet ist, so bedeutet das ein Chiralitätszentrum. Wie im Fall der bereits beschriebenen Gruppe CO-NAlk, sind beide der möglichen chiralen Verbindungen oder deren Gemische im Sinne der hier beschriebenen Erfindung möglich.

Sofern im vorangegangenen Text ungeschützte Aminogruppen erwähnt wurden, so sind darunter auch protonisierte Aminogruppen zu verstehen. Diese sind mit der Protonisierung „quasi-geschützt“. Ein derartiger Schutz ergibt sich oft für eine vorliegende Aminogruppe von selbst durch Reaktion der Salzsäure, die bei der erfindungsgemäßen Umsetzung von Carbonsäuren der Formel II mit der Chlorcarbonylverbindung der Formel IIIb zu Carbonsäureaktivestern der Formel I frei wird. Die Chlorcarbonylverbindung der Formel IIIb wird auf an sich bekannte Weise aus der Verbindung HO-NB, die auf ebenfalls bekannte Weise (Fujino et al.: Chem. Pharm. Bull. 22 [1974], 1857) zugänglich ist, gewonnen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

#### Beispiel 1

0,01 Mol Carbonsäure werden in trockenem Methylenchlorid suspendiert oder gelöst und mit mindestens 0,02 Mol Triethylamin oder Pyridin versetzt. Die bereits vorher oder erst jetzt auf 0°C gekühlte Lösung/Suspension wird tropfenweise mit 0,01 Mol Cl-CO-O-NB pro umzusetzende Carboxygruppe versetzt. Bei unter diesen Bedingungen reaktionsträgen Carbonsäuren kann die Zugabe von Cl-CO-O-NB auch schneller erfolgen. Nach 30' bis 3h ist die Reaktion meist beendet. Die Lösung/Suspension kann mit NaCl-gesättigter wäßriger Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet werden. Sie läßt sich dann direkt weiter verarbeiten (Ein-Topf-Verfahren), oder das Methylenchlorid wird abdestilliert, und die Carbonsäureaktivester werden isoliert und, gewünschtenfalls, durch Umkristallisation gereinigt.

Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung der so hergestellten Carbonsäureaktivester.

#### Beispiel 2

0,01 Mol Carbonsäure werden in trockenem Methylenchlorid suspendiert oder gelöst und mit mindestens 0,02 Mol N,N,N',N'-Tetramethylguanidin oder einer anderen geeigneten organischen Base versetzt. Zu der auf 0°C gekühlten Lösung oder Suspension werden pro umzusetzende Carboxylgruppe 0,015 Mol Cl-CO-O-NB, gelöst in trockenem Methylenchlorid, tropfenweise hinzugegeben. Bei unter diesen Bedingungen reaktionsträgen Carbonsäuren kann die Zugabe auch schneller erfolgen. Nach Zugabe katalytischer Mengen von N,N'-Dimethylaminopyridin (DMAP) wird 30' bei 0°C und anschließend 2h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird, nachdem es nötigenfalls filtriert wurde, mit NaCl-gesättigter wäßriger Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet.

Die so erhaltene Lösung des Carbonsäureaktivesters kann nun direkt der gewünschten Folgereaktion unterworfen werden (Ein-Topf-Verfahren) oder durch Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert und gewünschtenfalls durch Umkristallisation gereinigt werden.

Tabelle 2 enthält eine Zusammenfassung der so hergestellten Carbonsäureaktivester.

#### Beispiel 3

0,01 Mol der Carbonsäure werden in Methanol aufgenommen und mit mindestens 0,01 Mol einer 40% methanolischen Lösung von Trimethylbenzylammoniumhydroxid (Triton-B) versetzt. Die entstandene klare Lösung wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand zweimal mit wenig Dimethylformamid versetzt und daraufhin erneut bis zur Trockne eingeeengt. Das auf diese Art gewonnene Triton-B-Salz der Carbonsäure wird in trockenem Methylenchlorid gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 0,015 Mol Cl-O-NB, ebenfalls gelöst in trockenem Methylenchlorid, umgesetzt.

Die Reaktion ist meist nach 1-3 Stunden beendet. Die weitere Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt wie in den Beispielen 1 und 2.

Tabelle 3 enthält eine Zusammenstellung der so hergestellten Carbonsäureaktivester.

Tabelle 1

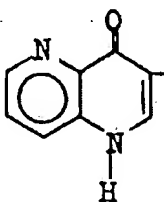
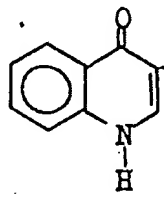
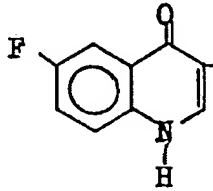
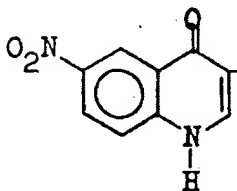
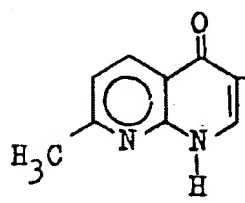
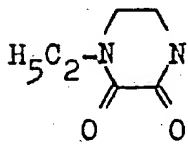
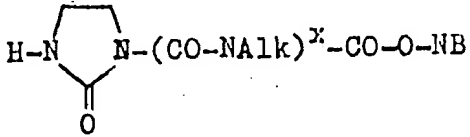
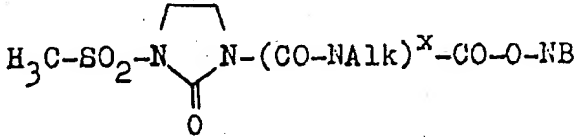
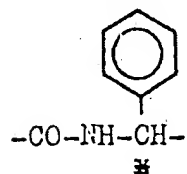
Nr.	Formel	FP(°C)	Ausbeute (%)
1.11 1.12	 <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2N1C(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)O[NB]C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>	215	80
1.11-Racemat		228	85
1.21 1.22	 <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2N1C(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)O[NB]C(=O)C4=CC=CC=C4</chem>		
1.31 1.32	 <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2N1C(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)O[NB]C(=O)C4=CC=CC=C4F</chem>	210	80
1.41 1.42	 <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2N1C(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)O[NB]C(=O)C4=CC=CC=C4[N+](=O)[O-]</chem>	216	65
1.51 1.52	 <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2N1C(=O)C3=CC=CC=C3C(=O)O[NB]C(=O)C4=CC=CC=C4C</chem>		
1.61 1.62	 <chem>O=C1NC(=O)C(=O)N(C1)C(=O)O[NB]C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	172	90
1.61-Racemat		77	85

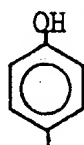
Tabelle 1


Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
1.71		223	90
1.72			
1.71-Racemat		217	80
1.81		186	85
1.82			
1.81 -Racemat		112	80

In Tabelle 1 bedeutet  $-(\text{CO-NAlk})^x-$  mit  $x = 1$  die Gruppe



und  $-(\text{CO-NAlk})^x-$



mit  $x = 2$  die Gruppe  $-\text{CO-NH-CH-}$ ,  


wobei die letzte Ziffer (x) der laufenden Nummer 1.n x der Verbindungen dem oberen (x) von  $-(\text{CO-NAlk})^x-$  entspricht. Die absolute Konfiguration der mit einem Stern \* gekennzeichneten C-Atome ist dabei R. Wenn neben der Nummer die Bemerkung „Racemat“ steht, so handelt es sich um die racemische Mischung der Verbindung mit R und S-Konfiguration.

Tabollo 2

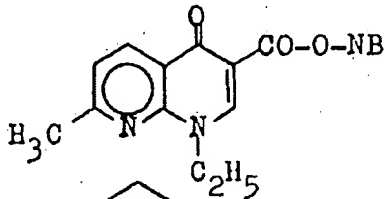
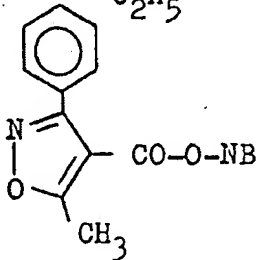
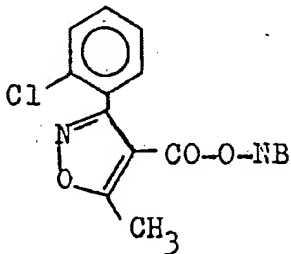
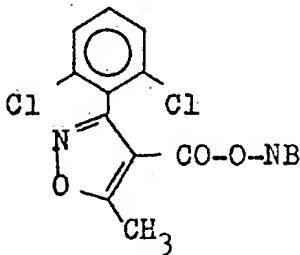
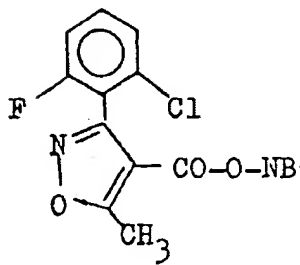
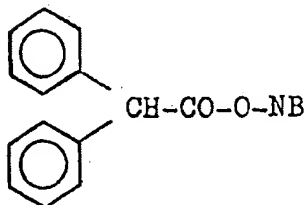
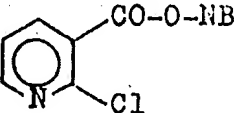
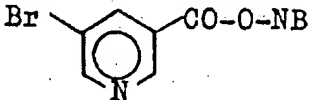
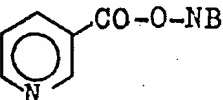
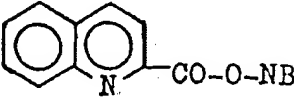
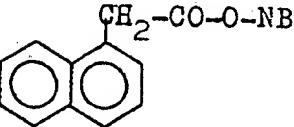
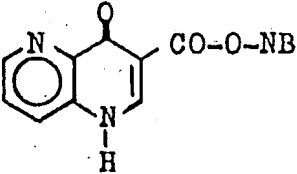
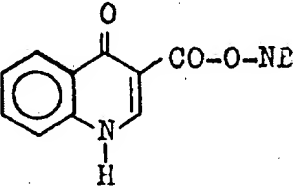
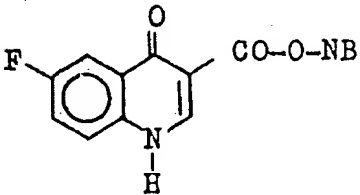
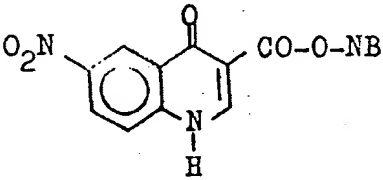
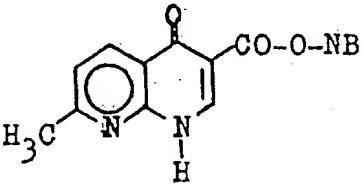
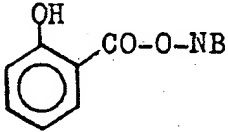
Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
2.1		251	75
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6		180-189	80

Tabella 2

Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
2.7		140	90
2.8		148	90
2.9		198	75
2.10		175	80
2.11		121-125	60

Tabollo 3

Nr.	Formel	FP (°C)	Ausbeute (%)
3.1		122-124	90
3.2			
3.3		168-171	90
3.4		174-179	80
3.5		155-159	65
3.6			
3.7	